

BENZODIAZEPIN DERIVATIVE

Patent Number: JP5247033
Publication date: 1993-09-24
Inventor(s): SATO YOSHINARI; others: 01
Applicant(s): FUJISAWA PHARMACEUT CO-LTD
Requested Patent: JP5247033
Application Number: JP19920321930 19921201
Priority Number(s):
IPC Classification: C07D403/14
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PURPOSE: To obtain a new benzodiazepin derivative having cholecystokinin antagonism and useful as a preventive and/or therapeutic agent for pancreatitis, irritable bowel syndrome, etc.
CONSTITUTION: (3S)-1-[(1H-Tetrazol-5-yl)methyl]-3-(2--indolylcarbonyl-amino)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one expressed by formula I. The compound is obtained by reaction of a compound of formula II or its salt with a compound of formula III or its salt. The compound of formula I is effective as a preventive and/or therapeutic agent for acute obstructive cholecystitis, gastroparesis, cancer of pancreas, insulinoma, vomition, appetite control, pain, etc.

Data supplied from the esp@cenet database - 12

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-247033

(43) 公開日 平成5年(1993)9月24日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 403/14	2 0 9	8829-4C		
// A 6 1 K 31/55	AAH			
	ACJ	7252-4C		
	ACP			

審査請求 未請求 請求項の数1(全8頁)

(21) 出願番号 特願平4-321930

(22) 出願日 平成4年(1992)12月1日

(31) 優先権主張番号 07/815041

(32) 優先日 1991年12月31日

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 000005245

藤沢薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

(72) 発明者 佐藤 良也

大阪府高石市東羽衣7-1-9

(72) 発明者 松尾 照明

大阪府池田市緑丘2-2-13

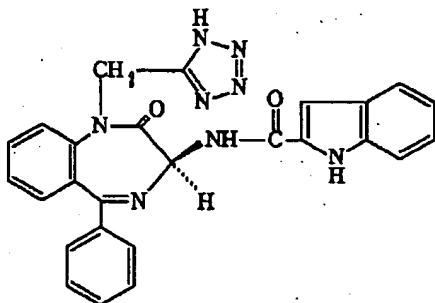
(74) 代理人 弁理士 関 英男

(54) 【発明の名称】 ベンゾジアゼピン誘導体

(57) 【要約】

【構成】 式:

【化1】



で示される化合物および医薬として許容されるその塩。

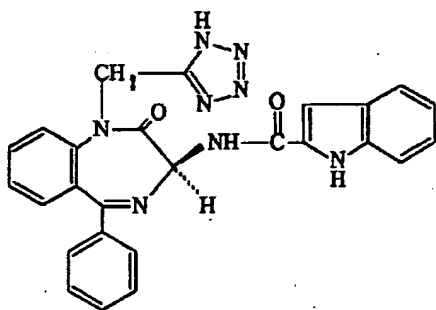
【効果】 肺炎等の治療薬として有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式：

【化1】



で示される化合物および医薬として許容されるその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 この発明は、コレシストキニン (CCK) 拮抗作用を有する新規ベンゾジアゼピン誘導体に関するものであり医療の分野で利用される。

【0002】

【従来の技術】 この発明の下記式 (1) で示されるベンゾジアゼピン誘導体のラセミ体は特開平2-56481号公報で公知であるが、その光学活性体である該ベンゾジアゼピン誘導体 (1) は知られていない。

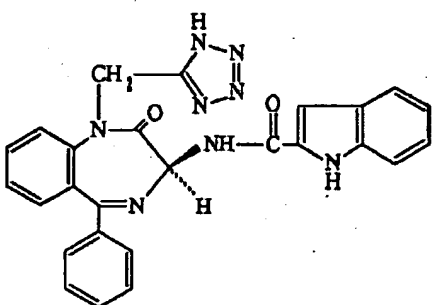
【0003】

【発明が解決しようとする課題】 この発明はさらに優れた医薬品の開発を意図してなされたものである。

【0004】

【発明の構成】 この発明は新規ベンゾジアゼピン誘導体および医薬として許容されるその塩に関する。さらに詳細には、この発明はコレシストキニン (CCK) 拮抗物質であり、従って肺炎、過敏性腸症候群、急性閉塞性胆のう炎、胃不全麻痺、痔瘻、インスリノーマ、嘔吐、食欲調節、痛み等のための予防および/または治療薬として有用な新規ベンゾジアゼピン誘導体および医薬として許容されるその塩に関する。この発明のベンゾジアゼピン誘導体は下記式 (1) で示すことができる。

【化2】



(1)

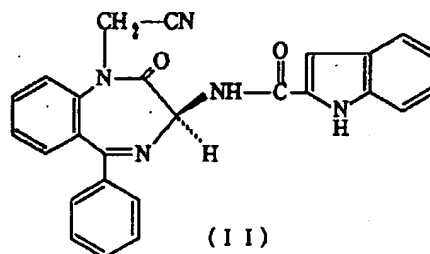
2

この発明に従って新規ベンゾジアゼピン誘導体 (1) は下記反応式で説明される製造法によって製造することができる。

【0005】 製造法1

【化3】

10



(II)

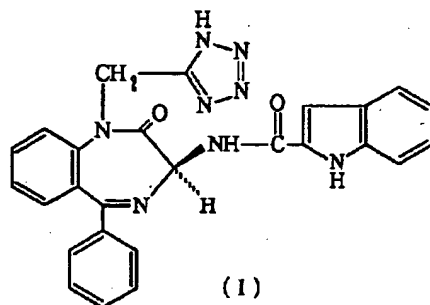
またはその塩

HN₃

(III)

またはその塩

20



(1)

またはその塩

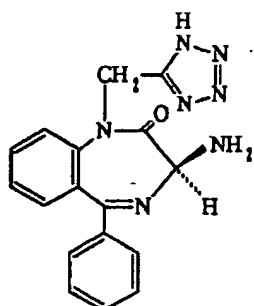
【0006】 製造法2

【化4】

40

3

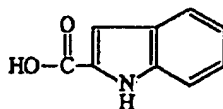
4



(IV)

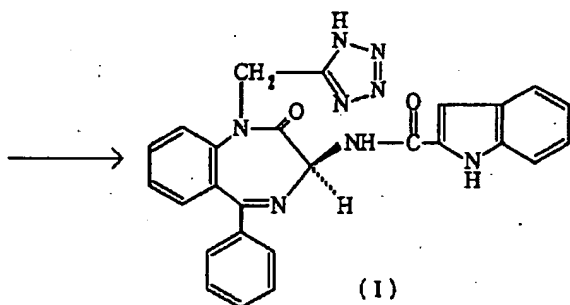
またはアミノ基における
その反応性誘導体または
その塩

+



(V)

またはカルボキシ基
におけるその反応性
誘導体またはその塩



(I)

またはその塩

【0007】目的化合物 (I) の医薬として許容される好適な塩は常用の無毒性塩であり、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩および例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土金属塩のような金属塩、アンモニウム塩、例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基塩、例えば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ギ酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩、例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等のアミノ酸との塩等が挙げられる。この発明の目的化合物 (I) の製造法を以下詳細に説明する。

【0008】製造法1

化合物 (I) またはその塩は、化合物 (II) またはその塩を化合物 (III) またはその塩と反応させることにより製造することができる。化合物 (III) の好適な塩としては、アルカリ金属塩 (例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等) 等が挙げられる。この反応は通常、例えば1-メチル-2-ピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン等の溶媒中で行われるが反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他のいかなる溶媒中でも反応を行うことができる。反応温度は特に限定されないが、通常は加温下または加熱下に反応が行われる。

【0009】製造法2

化合物 (I) またはその塩は、化合物 (IV) またはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩を、化合物 (V) またはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩と反応させることにより製造することができる。化合物 (IV) のアミノ基における好適な反応性誘導体としては、化合物 (IV) とアルデヒド、ケトン等のようなカルボニル化合物との反応によって生成する Schiff の塩基型イミノまたはそのエナミン型互変異性体；化合物 (IV) とN, O-ビス (トリメチルシリル) アセトアミド、N-トリメチルシリルアミド等のようなシリル化合物との反応によって生成するシリル誘導体；化合物 (IV) と三塩化燐またはホスゲンとの反応によって生成する誘導体等が挙げられる。化合物 (V) のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化アミド、活性化エステル等が挙げられる。その好適な例としては酸塩化物、酸アジ化物；例えばジアルキル燐酸、フェニル燐酸、ジフェニル燐酸、ジベンジル燐酸、ハロゲン化燐酸等の置換された燐酸、ジアルキル亜燐酸、亜硫酸、チオ硫酸、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸等のアルカンスルホン酸、硫酸、アルキル炭酸、例えばピバリン酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酪酸またはトリクロロ酢酸等の脂肪酸カルボン酸または例えば安息香酸等の芳香族カルボン酸のような酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾール

5

ールとの活性化アミド；または例えばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル〔(CH₃)₂N=CH-〕エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピベリジルエステル、8-キノリルチオエステル等の活性化エステル、または例えばN,N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシ化合物とのエステル等が挙げられる。これらの反応性誘導体は使用すべき化合物(V)の種類によってそれらの中から任意に選択することができる。

【0010】反応は通常、水、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジンのような常用の溶媒中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる有機溶媒中でも反応を行うことができる。これらの常用の溶媒は水との混合物として使用してもよい。化合物(V)を遊離酸の形またはその塩の形で反応に使用する場合には、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-
30 (4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド；N,N'-ジエチルカルボジイミド；N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド；N-エチル-N'-
(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド；N,N-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)；ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン；ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン；エトキシアセチレン；1-アルコキシ-1-クロロエチレン；亜燐酸トリアルキル；ポリ燐酸エチル；ポリ燐酸イソプロピル；オ*

抑制率(%) =

$$100 \times \left(1 - \frac{\text{試験化合物投与群の血清アミラーゼ量} - \text{正常群の血清アミラーゼ量}}{\text{肺炎群の血清アミラーゼ量} - \text{正常群の血清アミラーゼ量}} \right)$$

尚、正常群には、試験化合物及びセルレインの代わりとして0.9%塩化ナトリウム水溶液を投与し、肺炎群には試験化合物の代わりとして0.9%塩化ナトリウム水

6
*キシ塩化燐(塩化ホスホリル)；三塩化燐；塩化チオニル；塩化オキサリル、トリフェニルホスフィン；2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩；2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソオキサゾリウムヒドロキッド分子内塩；1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール；N,N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、オキシ塩化燐等との反応によって調製したいわゆるピルスマイヤー試薬等のような常用の縮合剤の存在下に反応を行うのが好ましい。反応はまたアルカリ金属炭酸水素塩、トリ(低級)アルキルアミン、ピリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N,N-ジ(低級)アルキルベンジルアミン等のような無機塩基または有機塩基の存在下に行なってもよい。反応温度は特に限定されず、通常冷却下ないし加熱下に反応を行うことができる。

【0011】目的化合物(I)および医薬として許容されるその塩はCCK拮抗物質であり、特に肺炎の治療薬として有用である。目的化合物(I)の有用性を示すために、目的化合物(I)の薬理作用を以下に示す。

【I】試験化合物

(3S)-1-[(1H-テトラゾール-5-イル)メチル]-3-(2-インドリルカルボニルアミノ)-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン(以下、単に試験化合物と称す)

【0012】【II】試験方法及び結果

(1)マウスセルレイン誘発肺炎に対する効果

4~5週令のICR系雄性マウスを24時間絶食させる。その間水は自由に与える。試験化合物に対して10倍モルの炭酸水素ナトリウムを含む0.9%塩化ナトリウム水溶液に溶解した試験化合物をマウスに静脈注射し、30分後に0.9%塩化ナトリウム水溶液に溶解したセルレイン(50μg/kg)を腹腔内に投与する。さらに1時間毎にセルレインを同様に投与する(計7回投与)。セルレイン最終投与3時間後、ハサミを用いて断頭し、採血する。血清中のα-アミラーゼ量をアッセイし、これを肺炎の指標とした。下記式で示される抑制率(%)よりED₅₀値を求めた。

【数1】

溶液を投与する。

ED₅₀=0.09mg/kg

【0013】(2)【136 I】CCK-8のラット肺炎

CCK受容体結合に対する抑制作用 (CCK拮抗作用)
S. D. (Sprague-Dawley) 系雄性ラ
ットの膵臓摘出後膜標品を調製し、 $[^{125}\text{I}]$ CCK-*

* 8の特異的結合に対する試験化合物の拮抗作用を調べた。
【表1】

試験化合物濃度 (M)	抑制率 (%)
1×10^{-7}	97.2

目的化合物 (I) および医薬として許容されるその塩は、特に溶解性、肺炎に対する効果の点で、公知ラセミ化合物より優れている。

【0014】目的化合物 (I) および医薬として許容されるその塩は通常人を含めて哺乳動物に、カプセル、マイクロカプセル、錠剤、顆粒、粉剤、トローチ、シロップ、エアゾル、吸入剤、溶液、注射剤、懸濁液、エマルジョン等のような常用の医薬組成物の形で投与することができるが、特に注射剤が好ましい。この発明の医薬組成物は、例えばしょ糖、スターチ、マンニト、ソルビット、乳糖、グルコース、セルロース、タルク、磷酸カルシウム、炭酸カルシウム等の賦形剤、例えばセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、しょ糖、スターチ等の結合剤、例えばスターチ、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースのカルシウム塩、ヒドロキシプロピルスターチ、グリコールスターチナトリウム、炭酸水素ナトリウム、磷酸カルシウム、クエン酸カルシウム等の崩解剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム等の滑剤、例えばクエン酸、メントール、グリシン、オレンジ末等の芳香剤、例えば安息香酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン等の保存剤、例えばクエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸等の安定剤、例えばメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸アルミニウム等の懸濁剤、分散剤、例えば水のような水性希釈剤、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、白灯油等のベースワックスのような医薬用として常用される種々の有機または無機担体物質を含んでいることができる。有効成分は通常単位投与量 $0.01\text{mg}/\text{kg}$ ないし $50\text{mg}/\text{kg}$ を1日1回ないし4回投与すればよい。しかしながら、上記投与量は患者の年齢、体重、条件または投与方法によって増減してもよい。以下この発明を製造例および実施例に従ってさらに詳細に説明する。

【0015】製造例1

(3RS)-1, 3-ジヒドロ-5-フェニル-3-アセトキシ-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン (158g) のN, N-ジメチルホルムアミド (1.58l) 溶液に水酸化ナトリウム (23g) を内温 6°C 以

10 下で攪拌下に加え、同温にて15分攪拌する。混合物にクロロアセトニトリル (36.7ml) を内温 8°C 以下で滴下し、同温にて1時間30分攪拌後、反応液を冷水 (11l) に攪拌しながら注ぐ。この混合物を30分攪拌後、析出物を濾取し、水洗 ($0.5\text{l} \times 4$) 後 35°C にて減圧乾燥して、(3RS)-1-シアノメチル-1, 3-ジヒドロ-5-フェニル-3-アセトキシ-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン (185g) を得る。

【0016】製造例2

20 (3RS)-1-シアノメチル-1, 3-ジヒドロ-5-フェニル-3-アセトキシ-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン (185g) をテトラヒドロフラン (1.85l) に懸濁し、ヒドラジン水和物 (59ml) を室温にて加え、35分間還流攪拌する。反応液を室温に戻し下層の不溶油状物 (約20ml) を分液する。テトラヒドロフラン層を減圧濃縮し、残渣に、エタノール (270ml) を加え、氷冷攪拌を30分間行なう。結晶を濾取し、冷エタノール ($70\text{ml} \times 2$) およびn-ヘキサン (200ml) で洗浄後風乾 (5日間) して、(3RS)-1-シアノメチル-1, 3-ジヒドロ-5-フェニル-3-アセトキシ-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン (95.7g) を得る。

【0017】製造例3

40 (3RS)-1-シアノメチル-1, 3-ジヒドロ-5-フェニル-3-アセトキシ-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン (112g) を塩化メチレン (1.12l) に懸濁し、トリエチルアミン (91ml) を加え、トシルクロリド (110g) を内温 4°C 以下で分割しながら加え、同温にて40分攪拌する。無水アセトニトリル (3.36l) ヘアンモニアガスを激しく吹き込みながら、内温 $35 \sim 40^\circ\text{C}$ に加熱し、前記の混合物を30分要して滴下し、同温にて30分間反応させる。不溶物を濾去し、濾液を濃縮し、酢酸エチル (1.2l) を加え、水洗 ($0.2\text{l} \times 3$) する。水洗液を酢酸エチル ($0.3\text{l} \times 2$) で抽出する。抽出液を合わせ、飽和食塩水 (10ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して油状物を得る。油状物を酢酸イソプロピル (1.2l) に溶解する。(1R)-(-)-10-カンファースルホン酸 (69g) をアセトニトリル (0.6l) に加熱溶解した溶液を前記溶液へ室温で加え、内

温30~35℃で4時間攪拌する。3, 5-ジクロロサリチルアルデヒド(1.5g)を加え、内温30~35℃で60時間攪拌する。析出物を濾取し、酢酸イソプロピル(100ml×2)次いでn-ヘキサン(100ml)で洗浄後風乾して、(3S)-1-シアノメチル-3-アミノ-5-フェニル-1, 3-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン・(1R)-(-)-10-カンファースルホン酸塩(128.7g)を得る。 $[\alpha]_D^{25} = -83.2$ (C=1, メタノール)

【0018】製造例4

インドール-2-カルボン酸(53.1g)を無水塩化メチレン(0.51ml)に懸濁し、室温攪拌下、塩化チオニル(23.5ml)、続いて無水テトラヒドロフラン(0.94ml)を加える。この混合物を1時間還流攪拌して2-インドリルカルボニルクロリド溶液を得る。(3S)-1-シアノメチル-3-アミノ-5-フェニル-1, 3-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン・(1R)-(-)-10-カンファースルホン酸塩(128g)を無水塩化メチレン(1.28l)に懸濁し、内温5℃以下にて攪拌下、トリエチルアミン(170ml)を加え、前記の2-インドリルカルボニルクロリド溶液を内温7℃以下にて、滴下し、同温にて1時間攪拌する。反応液に1N-塩酸(1.5l)を攪拌しながら加える。析出物を濾取し、水洗後減圧乾燥(35℃、60時間)して、(3S)-1-シアノメチル-3-(2-インドリルカルボニルアミノ)-5-フェニル-1, 3-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン(90g)を得る。

【0019】実施例1

1-メチル-2-ピロリドン(1.5l)にトリエチルアミン塩酸塩(96.2g)を加え、内温が70~75℃になるまで加熱攪拌する。この混合物に(3S)-1-シアノメチル-3-(2-インドリルカルボニルアミノ)-5-フェニル-1, 3-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン(101g)続いてナトリウムアジド(45.4g)を加え、同温にて3時間反応させる。反応液を氷浴にて室温に戻し、1N-塩酸(0.73l)と水(12l)の混液に攪拌しながら、反応液を注ぐ。30分攪拌後、析出物を濾取し、水洗(0.5l×3)し、減圧乾燥(35℃、16時間)する。粗結晶(104g)をテトラヒドロフラン(0.8l)に室温溶解し、少量の不溶物を濾別後、濾液を濃縮する。濃縮残渣にエタノール(0.5l)を加え、室温で5時間攪拌する。析出物を濾取し、エタノール(0.15l×2)で洗浄し、35℃で3日間減圧乾燥して、(3S)-1-[(1H-テトラゾール-5-イル)メチル]-3-(2-インドリルカルボニルアミノ)-5-フェニル-1, 3-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン(84.6g)を得る。

IR (ヌジヨール) : 3420, 3350, 3125, 1670, 1630, 1

600, 1535 cm^{-1}

【0020】製造例5

(3RS)-1, 3-ジヒドロ-5-フェニル-3-フタルイミド-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン(25g)のN, N-ジメチルホルムアミド(625ml)溶液に水素化ナトリウム(鉱油中60%懸濁液、2.88g)を攪拌下、氷浴中で冷却しながら30分間かけて徐々に加える。混合物を同じ条件下で0.5時間、次いで室温で0.5時間攪拌する。この混合物を氷浴中で冷却し、これにクロロアセトニトリル(4.98ml)のN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液を10分間かけて滴下する。この混合物を同温で20分間、次いで室温で16.5時間攪拌する。この反応混合物に酢酸(10ml)を氷浴冷却下に滴下する。得られた混合物を減圧濃縮し、残留物を水(1000ml)と酢酸エチル(800ml)の混合物に激しく攪拌しながら注ぐ。この混合物をpH8.0に調整後、有機層を分離し、2回水洗して、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して油状物を得る。この油状物をクロロホルム-メタノール(25:1)を溶離溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。目的化合物を含む画分を合わせ、溶媒を減圧留去して、(3RS)-1-シアノメチル-1, 3-ジヒドロ-5-フェニル-3-フタルイミド-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン(26.69g)を得る。

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 5.07 (2H, ABq, J=20.6Hz, 17.8Hz), 5.82 (1H, s), 7.25-8.82 (13H, m)

【0021】製造例6

(3RS)-1-シアノメチル-1, 3-ジヒドロ-5-フェニル-3-フタルイミド-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン(100.0g)とナトリウムアジド(46.4g)の1-メチル-2-ピロリドン(1.74l)溶液にトリエチルアミン塩酸塩(49.1g)を攪拌下に加える。混合物を油浴上で145℃に加熱し、4時間攪拌する。反応混合物を5%塩酸(4.8l)に冷却攪拌下で注ぐ。得られた析出物を濾取し、水で数回洗浄し、減圧下50℃で5時間乾燥して、(3RS)-1, 3-ジヒドロ-5-フェニル-3-フタルイミド-1-[(1H-テトラゾール-5-イル)メチル]-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン(100.39g)を得る。

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 5.43 (2H, s), 5.84 (1H, s), 7.2-8.0 (14H, m)

【0022】製造例7

(3RS)-1, 3-ジヒドロ-5-フェニル-3-フタルイミド-1-[(1H-テトラゾール-5-イル)メチル]-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン(100g)とトリチルクロリド(61.96g)のN, N-ジメチルホルムアミド(1.8l)溶液にトリエチルアミン(36.1ml)を攪拌下、氷浴中で冷却

11

しながら滴下する。この混合物を同温で10分間、次いで室温で20時間攪拌する。反応混合物を水(181)に攪拌しながら注ぎ、得られた析出物を濾取して、数回水洗後、減圧下に60℃で8時間乾燥して、(3RS)-1,3-ジヒドロ-5-フェニル-3-フタルイミド-1-[(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)メチル]-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン(128.2g)を得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 5.45 (2H, ABq, J=33.6Hz, 16.4Hz), 5.98 (1H, s), 6.9-7.95 (28H, m)

NMR (DMSO-d₆, δ) : 5.56 (2H, ABq, J=48.8Hz, 16.4Hz), 5.79 (1H, s), 6.82-8.01 (28H, m)

【0023】製造例8

(3RS)-1,3-ジヒドロ-5-フェニル-3-フタルイミド-1-[(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)メチル]-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン(128g)のテトラヒドロフラン(2.561)溶液にヒドラジン1水和物(10.43ml)を室温で加える。混合物を60℃で4時間攪拌し、生成する析出物を濾去する。濾液と洗液を合わせ、減圧蒸留に付し、残留物をジクロロメタンに溶解する。不溶物を濾去し、溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解して1N水酸化ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し、濾液を減圧濃縮して、約300mlとする。残留物を室温で攪拌する。生じる析出物を濾取して、(3RS)-3-アミノ-1,3-ジヒドロ-5-フェニル-1-[(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)メチル]-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン(53.6g)を得る。

mp : 132-135℃

IR (ヌジヨール) : 3380, 1680, 1600, 1560 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.71 (1H, s), 4.55 (1H, s), 5.46 (2H, ABq, J=16.2Hz, 50.8Hz), 6.90-7.50 (24H, m)

【0024】製造例9

(3RS)-3-アミノ-1,3-ジヒドロ-5-フェニル-1-[(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)メチル]-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン(5.76g)とN-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン(2.79g)のN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.42g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(2.01g)およびトリエチルアミン(1.7ml)を順次、攪拌しながら室温で加える。混合物を同じ条件下で2時間攪拌後、炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぐ。生じる析出物を濾取し、水洗する。これを酢酸エチルに溶解し、次いで食塩水で洗浄する。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、さらに溶媒を減圧留去する。残留物を酢酸エチル(29ml)に溶解し、これ

12

に塩化水素の酢酸エチル中4N溶液(29ml)を0℃で滴下する。同じ条件下で2時間攪拌後、混合物をエーテル(29ml)で希釈し、生成する析出物を濾取する。集めた析出物をメタノールに溶解し、この溶液をエタノール性アンモニアで中性とする。混合物を減圧下に濃縮乾固する。残留物をCHCl₃-CH₃OH(5:1)を溶離溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィに付す。目的化合物を含む画分を合わせ、溶媒を留去して、油状物を得る。これをメタノール-酢酸エチルから結晶化して、(3S)-3-[((2S)-2-アミノ-3-フェニルプロパノイル)アミノ]-1,3-ジヒドロ-5-フェニル-1-[(1H-テトラゾール-5-イル)メチル]-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン(1.86g)を得る。

IR (ヌジヨール) : 1670, 1600, 1520 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.91 (1H, dd, J=8.5Hz, 13.9Hz), 3.21 (1H, dd, J=4.0Hz, 13.9Hz), 4.15 (1H, dd, J=4.0Hz, 8.5Hz), 5.26 (1H, s), 5.36 (1H, d, J=8.0Hz), 7.15-7.68 (14H, m), 7.92 (1H, d, J=8.2Hz), 9.75 (1H, d, J=8.0Hz)

20 他の目的化合物を含む画分を同様に処理して、(3R)-3-[((2S)-2-アミノ-3-フェニルプロパノイル)アミノ]-1,3-ジヒドロ-5-フェニル-1-[(1H-テトラゾール-5-イル)メチル]-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン(1.29g)を得る。

IR (ヌジヨール) : 1670, 1600, 1620 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.95-3.22 (2H, m), 4.24 (1H, t, J=7.2Hz), 5.20 (2H, ABq, J=15.7Hz, 37.6Hz), 5.37 (1H, d, J=8.2Hz), 7.21-7.69 (14H, m), 7.94 (1H, d, J=8.2Hz), 9.74 (1H, d, J=8.2Hz)

30 【0025】製造例10

(3S)-3-[((2S)-2-アミノ-3-フェニルプロパノイル)アミノ]-1,3-ジヒドロ-5-フェニル-1-[(1H-テトラゾール-5-イル)メチル]-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン(12g)とトリエチルアミン(3.83ml)のテトラヒドロフラン(240ml)中混合物にフェニルイソチオシアナート(2.99ml)を室温で加える。室温で4時間攪拌後、反応混合物から溶媒を減圧留去する。残留物に塩酸を加え、次いで酢酸エチルで抽出する。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、さらに溶媒を減圧留去する。残留物をエーテルで結晶化して、(3S)-3-[[(2S)-2-[N'-(フェニル)チオウレイド]-3-フェニルプロパノイル]アミノ]-1,3-ジヒドロ-5-フェニル-1-[(1H-テトラゾール-5-イル)メチル]-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン(14.26g)を得る。

[α]_D²⁰ = -60.00° (C=0.5, CH₃OH)

50 NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.05 (1H, dd, J=7.2Hz, 14Hz), 3.2

13

0-3.40 (1H, m), 5.30-5.60 (4H, m), 7.00-7.92 (21H, m), 9.66 (1H, d, J=8.1Hz), 9.83 (1H, s)

【0026】製造例11

(3S)-3-[[(2S)-2-[N'-(フェニル)チオウレイド]-3-フェニルプロパノイル]アミノ]-1,3-ジヒドロ-5-フェニル-1-[(1H-テトラゾール-5-イル)メチル]-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン(14.10g)のテトラヒドロフラン(84.6ml)溶液に酢酸エチル中4N塩化水素溶液(84.6ml)を6℃以下で滴下する。同じ条件下で10時間攪拌後、生成する析出物を濾取し、集めた析出物をクロロホルムに懸濁して室温で1時間攪拌する。目的生成物を濾取して、(3S)-3-アミノ-1,3-ジヒドロ-5-フェニル-1-[(1H-テトラゾール-5-イル)メチル]-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン・塩酸塩(7.15g)を得る。

$[\alpha]_D^{25} = -122.6^\circ$ (C=0.5, CH₃OH)

IR (ヌジヨール): 3210, 2600, 1950, 1700, 1595, 1540 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 5.19 (1H, d, J=3.9Hz), 5.49 (1H, ABq, J=16.6Hz, 19.2Hz), 7.20-8.00 (10H, m), 9.24 (2H, s)

MASS (FAB): 334 (M⁺+1)

【0027】製造例12

製造例10および11と同様にして下記の化合物を得る。(3R)-3-アミノ-1,3-ジヒドロ-5-フェニル-1-[(1H-テトラゾール-5-イル)メチル]-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン・トリフルオロ酢酸塩

NMR (DMSO-d₆, δ): 5.11 (1H, s), 5.37 (2H, s), 7.22-7.99 (10H, m)

MASS (FAB): 334 (M⁺+1)

【0028】実施例2

インドール-2-カルボン酸(2.18g)、N,N-ジメチルホルムアミド(52mg)および塩化チオニル(1.0ml)の無水ジクロロメタン(22ml)中混合物を1時間還流して、2-インドリルカルボニルクロ

14

リド溶液を得る。一方、(3S)-3-アミノ-1,3-ジヒドロ-5-フェニル-1-[(1H-テトラゾール-5-イル)メチル]-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン塩酸塩の無水ジクロロメタン中懸濁液(50ml)にトリエチルアミン(7.45ml)を滴下する。この混合物に前記の2-インドリルカルボニルクロリド溶液を攪拌しながら10℃以下に冷却して滴下する。同じ条件下で2時間攪拌し、混合物を塩酸、水および食塩水で洗浄する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残留物をエタノールで再結晶して、(3S)-1-[(1H-テトラゾール-5-イル)メチル]-3-(2-インドリルカルボニルアミノ)-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン(5.3g)を得る。

$[\alpha]_D^{25} = -157.6^\circ$ (C=0.5, DMSO)

IR (ヌジヨール): 3420, 3350, 3125, 1670, 1630, 1600, 1535 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 5.47 (2H, ABq, J=16.4Hz, 28.1Hz), 5.72 (1H, d, J=8.0Hz), 7.02-7.90 (15H, m), 9.56 (1H, d, J=8.0Hz), 11.64 (1H, s)

この化合物は、選択的なCCK-A受容体拮抗剤であり、そのラセミ体に比べて薬学的に優れている。

【0029】参考例1

実施例2と同様にして、(3R)-3-アミノ-1,3-ジヒドロ-5-フェニル-1-[(1H-テトラゾール-5-イル)メチル]-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン・トリフルオロ酢酸塩を2-インドリルカルボニルクロリドと反応させて下記の化合物を得る。

(3R)-1-[(1H-テトラゾール-5-イル)メチル]-3-(2-インドリルカルボニルアミノ)-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

$[\alpha]_D^{25} = 40.0^\circ$ (C=0.5, CH₃OH)

IR (ヌジヨール): 3250, 1640, 1600, 1535 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 5.31 (2H, ABq, J=15.8Hz, 30.5Hz), 5.66 (1H, d, J=8.1Hz), 7.02-7.94 (15H, m), 9.47 (1H, d, J=8.1Hz), 11.66 (1H, s)